

МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРЕКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1 У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5 СТАДИИ НА ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

С.А. Газзаева, О.В. Ремизов, З.Т. Астахова, А.З. Авсарагова

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Цель: изучение взаимосвязей уровня МСР-1 в крови у больных с дислипидемией и хронической болезнью почек 5 стадии на гемодиализации (ГДФ) с метаболическими и гемодинамическими параметрами, а также риском сердечно-сосудистых осложнений. **Материал и методы:** исследование одномоментное, когортное, с ретроспективным анализом сердечно-сосудистых осложнений. В исследование было включено 103 пациента, средний возраст составил $61,9 \pm 12,9$ лет. Фиксировались сердечно-сосудистые осложнения, которые на момент обследования уже развились в период получения пациентами диализного лечения. Всем пациентам проводилось определение параметров липидограммы, включая липопротеин (а) и окисленные липопротеины. Также определялись параметры обмена веществ, признаки сосудистой кальцификации, сосудистой жесткости, нутритивного статуса. **Результаты:** среднее значение МСР-1 в исследованной когорте пациентов составило $54,3 \pm 13,6$ пг/мл и колебалось от 31 до 79 пг/мл. У больных на ГДФ рост концентрации МСР-1 происходил однонаправленно с ростом уровней ЛП(а) и окЛПНП, играющих большую роль в процессе атерогенеза. Также выявлено однонаправленное повышение уровня МСР-1 в крови по мере нарастания выраженности уремической кальцификации клапанов и стенки аорты, гиперурикемии и признаков сосудистого воспаления (СРБ). Повышение уровня МСР-1 сопровождалось высокой вероятностью выявления сосудистой кальцификации и кальцификации клапанов сердца, периферического атеросклероза, коронарных поражений, мозгового инсульта (МИ) и комбинированной точки ИМ+МИ+ХСН. **Заключение:** МСР-1 оказывает негативное влияние на риск сердечно-сосудистых событий как в виде самостоятельного воздействия, так и в виде комбинированного воздействия с параметрами липидного обмена и гемодинамическими факторами. Последнее явилось мотивацией для разработки оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1, которая позволяет оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, липопротеин (а), гемодиализация.

Для цитирования: Газзаева С.А., Ремизов О.В., Астахова З.Т., Авсарагова А.З. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 у больных с дислипидемией и хронической болезнью почек 5 стадии на гемодиализации, взаимосвязь с факторами риска и сердечно-сосудистыми осложнениями. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(2):47-57. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-47-57.

Контактное лицо: Газзаева Светлана Ахсарбековна, lana.gazzaeva@bk.ru

MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5 ON HEMODIAFILTRATION, RELATIONSHIP WITH RISK FACTORS AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

S.A. Gazzaeva, O.V. Remizov, Z.T. Astakhova, A.Z. Avsaragova

North Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Objective: To study the interrelationships of MCP-1 levels in the blood of patients with dyslipidemia and stage 5 chronic kidney disease on hemodiafiltration (HDF) with metabolic and hemodynamic parameters, as well as the risk of cardiovascular complications. **Materials and methods:** a single-stage, cohort study with a retrospective analysis of cardiovascular complications. The study included 103 patients with an average age of 61.9 ± 12.9 years. Cardiovascular complications were recorded, which at the time of the examination had already developed during the period of dialysis treatment. Lipidogram

parameters, including lipoprotein(a) and oxidized lipoproteins, were determined in all patients. Metabolic parameters, signs of vascular calcification, vascular stiffness, and nutritional status were also determined. **Results:** the average value of MCP-1 in the studied cohort of patients was 54.3 ± 13.6 pg/ml and ranged from 31 to 79 pg/ml. In patients with HDF, an increase in the concentration of MCP-1 occurred unidirectionally with an increase in the levels of LP(a) and LDL, which play an important role in the process of atherogenesis. There was also a unidirectional increase in MCP-1 levels in the blood as the severity of uremic calcification of the valves and aortic wall, hyperuricemia, and signs of vascular inflammation (CRP) increased. An increase in MCP-1 levels was accompanied by a high probability of detecting vascular calcification and calcification of the heart valves, peripheral atherosclerosis, coronary lesions, cerebral stroke (MI) and a combined MI + MI + CHF point. **Conclusion:** MCP-1 has a negative effect on the risk of cardiovascular events, both as an independent effect and as a combined effect with parameters of lipid metabolism and hemodynamic factors. The latter was the motivation for the development of the original LDL-C + LP(a) scale + MCP-1, which allows you to assess the risk of developing cardiovascular complications.

Keywords: monocyte chemoattractant protein-1; lipoprotein(a), hemodiafiltration.

For citation: S.A. Gazzaeva, O.V. Remizov, Z.T. Astakhova, A.Z. Avsaragova Monocyte chemoattractant protein-1 in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease stage 5 on hemodiafiltration, relationship with risk factors and cardiovascular complications. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(2):47-57. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-2-47-57.

Corresponding author: Svetlana A. Gazzaeva, lana.gazzaeva@bk.ru.

Введение

В развитии атеросклеротического процесса важную роль играют не только атерогенные дислипидемии, но и состояние сосудистой стенки в части её проницаемости, способности к аккумуляции липидных компонентов и их преобразования в липидные пятна [1—3]. Данный процесс обеспечивается целым рядом хемокинов, среди которых особое место занимают и факторы адгезии (ICAM, VCAM и др.), и хемотаксические факторы [4]. Важную роль в хемотаксисе играет моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), главной функцией которого является экстравазация лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления [5]. К хемокинам, помимо MCP-1, относят MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β) и RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted). В настоящее время изучено более 50 хемокинов и 20 G-белок-связанных хемокиновых рецепторов, играющих определённую биологическую роль [6]. Свою активность они реализуют через рецепторы, связанные с гетеротримерным G-белком. MCP-1, он же CCL2 (CC motif ligand 2), который является цитокином, относящимся к группе CC-хемокинов (β -хемокинов).

В ряде работ было показано увеличение уровня MCP-1 в крови у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в сравнении с когортой с нормальной функцией почек [7, 8]. Уремические токсины, такие как β -крезил сульфат, индоксил сульфат, обладают провоспалительными свойствами и запускают каскад высвобождения ряда хемокинов, в том числе и MCP-1 [9, 10]. У больных на гемодиализе выявлены взаимосвязи между уровнями уремических токсинов и концентрацией MCP-1, что свидетельствует о связи уровня MCP-1 с выраженностью почечной дисфункции с явлениями системного воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дис-

функции и атеросклероза [11, 12]. Более того, повышение уровня MCP-1 у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при ХБП и без неё независимо ассоциируется со смертностью [7].

Известно, что MCP-1 существует в двух основных формах: циркулирующей, активирующей пул моноцитов в кровеносном русле, и тканевой, участвующей в процессах воспаления путём привлечения моноцитов в очаг повреждения. Индуцированная MCP-1 миграция моноцитов в стенку сосуда является ключевым событием, способствующим развитию атеросклероза. В одном из исследований были изучены атеросклеротические бляшки 1199 пациентов после операции эндартерэктомии вследствие стеноза сонной артерии. Было установлено, что экспрессия MCP-1 в атеросклеротических бляшках была связана с критериями уязвимости бляшек, то есть с характеристиками воспаления бляшек, гистологическими признаками уязвимости, клинической нестабильностью бляшек и периоперационными сосудистыми осложнениями в течение месяца после эндартерэктомии [13].

В мексиканском исследовании было показано, что на каждые десять пг/мл повышения уровня MCP-1 в крови риск развития преждевременной ИБС увеличивается на 2,7% у лиц с генотипом AA гена MCP-1 [5]. Также было показано влияние повышенной концентрации MCP-1 на риск развития каротидного атеросклероза и дальнейшего развития мозгового инсульта [14].

В настоящее время существуют модели стратификации риска инфаркта миокарда, в которые интегрирован повышенный уровень MCP-1 в крови как фактора риска [15]. Однако большие сложности возникают в оценке роли уровня MCP-1 в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с дислипидемией и ХБП 5 стадии, в связи с этим исследования на диализных когортах пациентов представляют актуальными.

Цель исследования — изучение взаимосвязей уровня МСР-1 в крови у больных с дислипидемией и хронической болезнью почек 5 стадии на гемодиализе (ГДФ) с метаболическими и гемодинамическими параметрами, а также риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы

Исследование одномоментное, когортное, с ретроспективным анализом сердечно-сосудистых осложнений. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики. Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: пациенты с ХБП различного генеза 5Д стадии, получающие лечение хронической гемодиализацией (ГДФ), имевшие до старта заместительной почечной терапии (ЗПТ) результаты исследования липидного профиля крови, получающие и сохранившие её на ГДФ или не получающие статины.

Формирование внутригрупповых страт и подходы к рандомизации групп — свободный сплошной набор пациентов. Набор в две группы (с уровнем МСР-1 выше и ниже медианы распределения в когорте). В исследование не включались пациенты младше 18 и старше 80 лет, имеющие иные вторичные причины развития дислипидемии, кроме ХБП (пациенты с патологией щитовидной железы, с нефротическим синдромом, болезнями печени, приёмом глюкокортикоидов и цитостатиков по каким-либо причинам), пациенты с наследственными дислипидемиями.

В исследование были включены 103 пациента, средний возраст которых составил $61,9 \pm 12,9$ лет, из них лиц мужского пола было 65, женского пола — 38. Все пациенты имели ХБП 5Д стадии и получали терапию ГДФ на протяжении от 2 лет до 21 года (в среднем $7,9 \pm 3,3$ лет). Продолжительность ХБП составила $17,4 \pm 3,3$ года и колебалась от 6 до 3 лет. Артериальная гипертензия (АГ) регистрировалась у 77 пациентов, сахарный диабет (СД) — у 51 пациента (СД 1 типа — у 14 пациентов, СД 2 типа — у 37 пациентов).

Поскольку исследование являлось одномоментным, фиксировались сердечно-сосудистые осложнения, которые на момент обследования уже развились в период получения пациентами лечения ГДФ. Ряд осложнений в дальнейшем статистически анализировался самостоятельно либо в составе комбинированных точек. Учитывались следующие осложнения:

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 или более функционального класса со

сниженной или умеренно сниженной систолической функцией, отмечено 15 событий (7 пациентов имели 2ФК, 8 пациентов — 3ФК);

- инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 14 пациентов;
- хроническая ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия (ХИБС, стенокардия) у 3 пациентов;
- мозговой инсульт перенесли 5 пациентов;
- чрескожное коронарное вмешательство в виде ангиопластики со стентированием (ЧКВ/стентирование) у 9 пациентов;
- признаки периферического атеросклероза были зарегистрированы у 10 пациентов (у 4 — стеноз почечных артерий, у 6 — атеросклероз бедренных артерий или подвздошно-бедренного сегмента);

В качестве комбинированных точек анализировались следующие:

- периферический атеросклероз + МИ — у 13 пациентов;
- ХИБС/стенокардия + ЧКВ/стентирование + ИМ — у 17 пациентов;
- ИМ + МИ + ХСН — у 17 пациентов.

Причины развития ХБП были следующими: диабетическая нефропатия — у 51 пациента, гломерулонефриты и тубулоинтерстициальные нефриты — у 36 пациентов, гипертоническая нефропатия — у 13 пациентов, поликистозная болезнь почек — у 3 пациентов.

45 пациентов получали статины, 41 пациенту был назначен аторвастатин, 4 пациентам — розувастатин. У 9 пациентов доза аторвастатина составила 10 мг, у 26 — 20 мг и у 6 — 40 мг, у 2 пациентов доза розувастатина составила 10 мг, у 2 — 20 мг.

Наиболее распространённой формой дислипидемии был IIa тип по классификации Фридриксена (82%), IIb тип наблюдался у 14% пациентов, III тип — у 2% пациентов, IV тип — у 2% пациентов.

Всем пациентам проводилось объективное и общеклиническое обследование. Анализировались лабораторные показатели: общий анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины до и после ГДФ, а также % снижения уровня мочевины во время ГДФ, мочевая кислота, параметры электролитного обмена, фосфор, кальций общий, фибриноген, С-реактивный белок (СРБ)). Фиксировали данные липидограммы, выполненные до старта ЗПТ: общий холестерин крови (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС-нелПВП, триацилглицериды. В ходе проведения исследования определяли все перечисленные параметры липидограммы с помощью иммуноферментного анализа. Окисленные

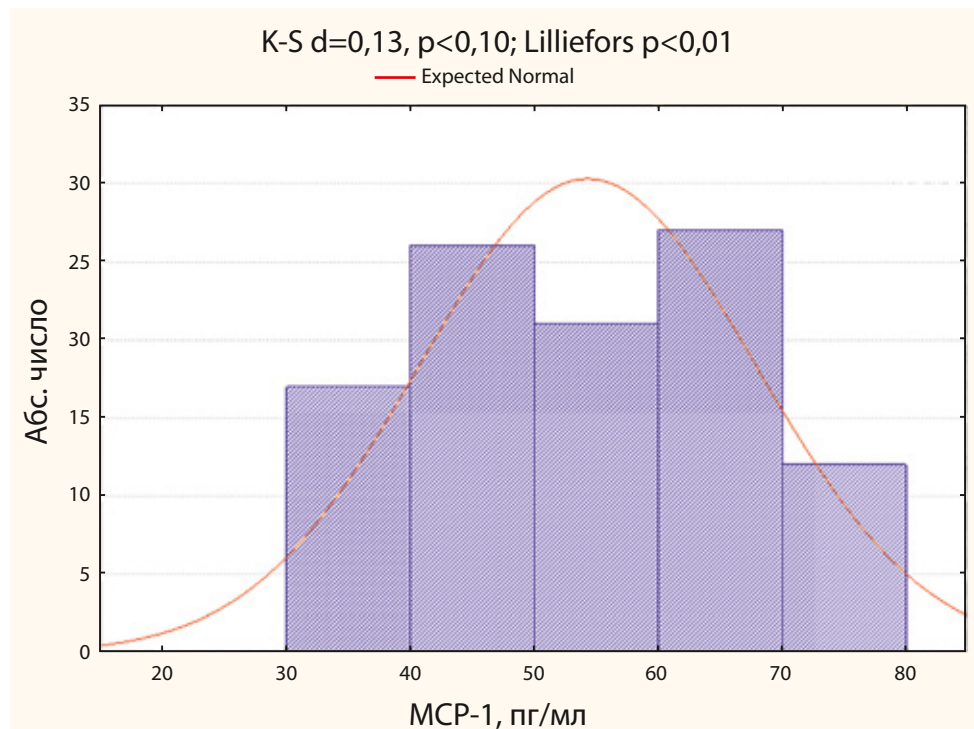


Рисунок 1. Ранговое распределение пациентов по значениям MCP-1
 Figure 1. Rank distribution of patients by MCP-1 values

ЛПНП (ок-ЛПНП) определялись с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, ЛП(а) в крови — латексным турбидиметрическим методом. Оценивали индекс атерогенности путем отношения ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и предложенный нами индекс (ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП)*ЛП(а). Также в ходе исследования однократно определяли концентрацию моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в крови методом количественного иммуноферментного анализа с применением системы для мультиплексного анализа и принципа проточной цитофлуориметрии.

Нами была предложена оригинальная шкала, включающая данные об уровнях ХС-ЛПНП, ЛП(а) и MCP-1. Для её расчёта нами принимались за 0 баллов значения ХС-ЛПНП<1,4 ммоль/л, и значения ЛП(а)<30 мг/дл, значения MCP-1 менее 55 пг/мл (55 пг/мл медиана значения данного признака в группе). Значения выше указанных пороговых уровней принимались за 1 балл. Далее баллы по всем трём показателям суммировались и представлялись как «шкала ХС-ЛПНП+ЛП(а)+MCP-1».

В ходе эхокардиографического исследования учитывались данные выраженности кальцификации клапанов сердца по полуколичественной шкале оценки степени кальциноза для структур сердца.

С целью оценки кальцификации брюшного отдела аорты пациентам проводилась обзорная рентгенография брюшной полости в боковой проекции. Степень кальцификации оценивали с использованием шкалы Каурпила, которая позволяет осуществлять оценку степени тяжести кальцификации на уровне каждого отдельного сегмента.

Оценивались параметры нутритивного статуса. Определялся индекс массы тела (ИМТ) (по формуле: вес пациента (кг)/рост пациента (метр²)), уровень сывороточного альбумина и абсолютное содержание лимфоцитов в крови, уровень трансферрина крови. Также оценивалась окружность плеча (ОП, см), окружность талии (ОТ, см) с помощью мягкой измерительной ленты, толщина кожно-жировой складки над трицепсом (ТКЖСТ, см) с помощью калипера, объём мышц плеча по формуле (ОМП, см). Поскольку ОТ имеет гендерные различия, значение ОТ у лиц женского пола умножалось на 1,175 (поправочный коэффициент) для того, чтобы можно было сгладить гендерные различия для последующего статистического анализа. Выраженность нутритивных расстройств с оценкой степени белково-энергетической недостаточности (БЭН) рассчитывали по методике Bilbrey G.L., Cohen T.L. [16]. Скорость распространения каротидно-феморальной пульсовой волны (СРПВ, м/сек) определялась с помощью

Таблица / Table 1

**Корреляционные взаимосвязи МСР-1 с антропометрическими, метаболическими
и гемодинамическими параметрами*****Correlation relationships of MSR-1 with anthropometric, metabolic and hemodynamic parameters***

Признак	г	Признак	г
Возраст	0,15	Мочевая кислота	0,22*
Длит-ть ХБП	-0,08	% ↓ мочевины	0,09
Длит-ть ШДФ	0,08	О. белок	0,21
ОХС	0,41*	Ферритин	0,02
ХС-ЛПНП	0,46*	Гемоглобин	-0,05
ХС-ЛПВП	-0,09	СОЭ	0,18
ХС-неЛПВП	0,42*	ПТГ	0,13
ХС-ЛПОНП	-0,09	Кальций	-0,01
ТАГ	-0,07	Фосфор	-0,11
ЛП(а)	0,76*	Глюкоза	-0,09
окЛПНП	0,58*	Осм-ть плазмы	-0,08
Степень кальциноза клапанов	0,30*	АЛТ	-0,13
Степень кальцификации аорты	0,31*	АСТ	-0,14
ΔОХС	0,30*	ГГТП	-0,19
ΔХС-ЛПНП	0,33*	СРБ	0,32*
ΔХС-ЛПВП	0,01	НbA1с	0,16
ΔХС-неЛПВП	0,35*	ИМТ	0,28*
ΔХС-ЛПОНП	0,01	Альбумин крови	-0,11
ΔТАГ	-0,15	Трансферрин	-0,17
ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП	0,38*	ОТ*1,175(ПК)	0,31*
(ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП)*ЛП(а)	0,66*	ТКЖСТ	0,27*
ОХС до старта ЗПТ	-0,11	ОП	0,20*
ХС-ЛПНП до старта ЗПТ	-0,09	ОМП	0,20*
ХС-ЛПВП до старта ЗПТ	-0,08	БЭН	-0,01
ХС-неЛПВП до старта ЗПТ	-0,08	САД	0,24*
ХС-ЛПОНП до старта ЗПТ	-0,08	ДАД	0,22*
ТАГ до старта ЗПТ	-0,11	ПД	0,18
Креатинин	-0,10	СРПВ	0,19

методики сфигмографии на аппарате для объемной сфигмографии.

Предварительно размер выборки определялся по методу Отдельновой К.А. [17]. Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы «STATISTICA 10.0» (StatSoftInc., США). Характер распределения количественных признаков в исследованной когорте больных на ГДФ определялся методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. Использовались методы описательной статистики, а также корреляционный и логит-

регрессионный анализы. Для оценки информативности инструментов прогнозирования использовали ROC-анализ.

Результаты

Среднее значение МСР-1 в исследованной когорте пациентов составило $54,3 \pm 13,6$ пг/мл и колебалось от 31 до 79 пг/мл (рис. 1).

Нами был проведен корреляционный анализ с установлением взаимосвязей МСР-1 с различными изученными параметрами (табл. 1).

Таблица / Table 2

Вероятность выявления события в зависимости от уровня МСР-1 в крови

Probability of event detection depending on the level of MCP-1 in the blood

Комбинированная точка	Const.B	Estimate (оценка)	OR (range)	χ^2	p
Кальцификация аорты и/или клапанов сердца	-4,41	0,07	23,56	57,7	0,0001
Кальцификация клапанов сердца	-5,2	0,07	27,3	49,3	0,0003
Кальцификация аорты	-4,38	0,06	19,4	55,76	0,0004
Периферический атеросклероз	-5,91	0,06	20,4	30,1	0,02
Периферический атеросклероз+МИ	-6,2	0,07	32,6	34,6	0,003
ХИБС/стенокардия	-8,59	0,08	55,3	12,2	0,09
ЧКВ/стентирование	-7,71	0,09	71,3	26,2	0,003
ИМ	-10,9	0,15	1138	28,6	<0,0001
МИ	-7,89	0,08	49,6	17,8	0,03
ХИБС+ЧКВ/стентирование+ ИМ	-10,6	0,15	1084	31,88	<0,0001
ИМ+МИ+ХСН	-10,37	0,15	1607	36,8	<0,0001

Отмечено, что связь МСР-1 с атерогенными фракциями ЛП оказывает содружественное воздействие на сосудистую стенку в процессе развития атеросклероза. Важно также отметить, что у больных на ГДФ рост концентрации МСР-1 происходил однонаправленно с ростом уровней ЛП(а) и окЛПНП, также играющих большую роль в процессе атерогенеза. Не остановила рост концентрации МСР-1 и высокая вариабельность ХС в додиализный-диализный периоды ХБП, по мере роста уровня атерогенных ЛП за это время происходило и повышение концентрации МСР-1. Поскольку когорта пациентов получала лечение ГДФ, ей были свойственны все те изменения, которые наблюдаются при уремической интоксикации. То есть было выявлено однонаправленное повышение уровня МСР-1 в крови по мере нарастания выраженности уремической кальцификации клапанов и стенки аорты, гиперурикемии и признаков сосудистого воспаления (СРБ).

Также концентрация МСР-1 нарастала у пациентов по мере повышения массы тела и усугубления проявлений абдоминального ожирения (ОТ).

Это в свою очередь позволяет рассматривать роль хемотаксических факторов, участвующих в развитии атеросклероза (МСР-1), в формировании ряда метаболических расстройств у больных на ГДФ. Далее нами было показано, что повышение уровня МСР-1 наблюдается у пациентов по мере повышения САД и ДАД.

Поскольку уровень МСР-1 был связан с целым рядом факторов, которые влияют на прогноз течения заболевания, следовало предпо-

ложить, что уровень МСР-1 также будет влиять и на прогноз. С этой целью нами проведён логит-регрессионный анализ и определены те точки, на вероятность развития которых уровень МСР-1 оказывает влияние (табл. 2).

Повышение уровня МСР-1 сопровождалось высокой вероятностью выявления сосудистой кальцификации и кальцификации клапанов сердца, периферического атеросклероза, коронарных поражений, МИ и комбинированной точки ИМ+МИ+ХСН. Ниже представлены графические изображения логит-регрессионной связи (рис. 2, 3).

На основании логит-регрессионного анализа нами были составлены номограммы прогнозирования вероятности выявления сердечно-сосудистых событий (табл. 3).

Далее нами был проведён двухфакторный логит-регрессионный анализ риска таких комбинированных точек, как ИМ+МИ+ХСН, ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ и Периферический атеросклероз+МИ с участием в качестве одного из критериев МСР-1, а второй критерий выбирался на основании статистически значимого влияния на конечные точки в рамках однофакторного анализа (табл. 4).

Было показано, что на фоне повышения уровня МСР-1 увеличение значений ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-нелПВП, ЛП(а), а также уровня СРБ или СРПВ приводит к статистически значимому повышению вероятности выявления комбинированной точки ИМ+МИ+ХСН. На вероятность выявления комбинированной точки ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ оказывало влияние содру-

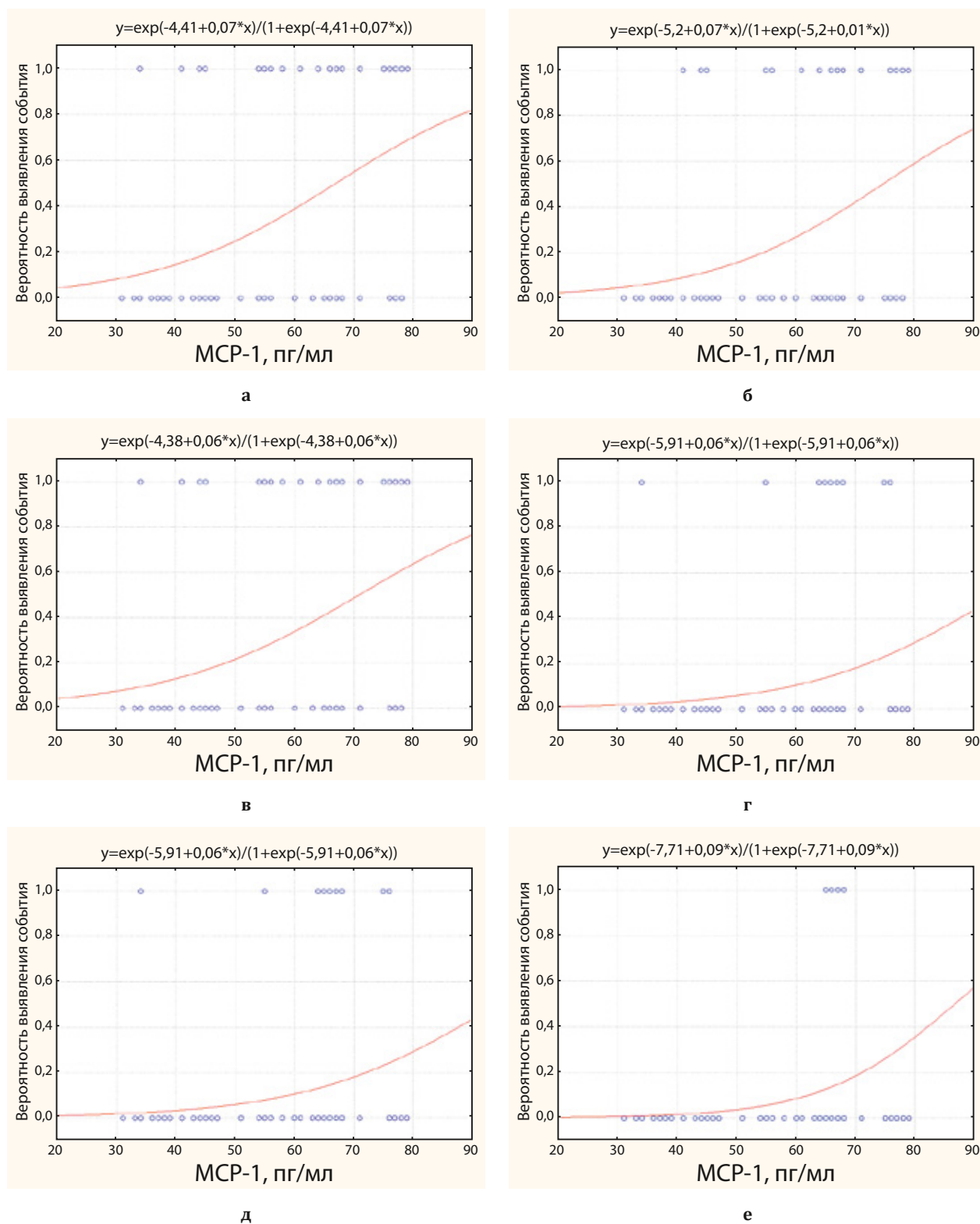


Рисунок 2. Вероятность выявления кальцификации в целом (а), кальцификации клапанов сердца (б), аорты (в), периферического атеросклероза (г), периферического атеросклероза+МИ (д), ЧКВ/стентирования (е) в зависимости от уровня MCP-1 в крови

Figure 2. Probability of detecting calcification in general (a), calcification of heart valves (b), aorta (c), peripheral atherosclerosis (d), peripheral atherosclerosis + MI (d), PCI/stenting (e) depending on the level of MCP-1 in the blood

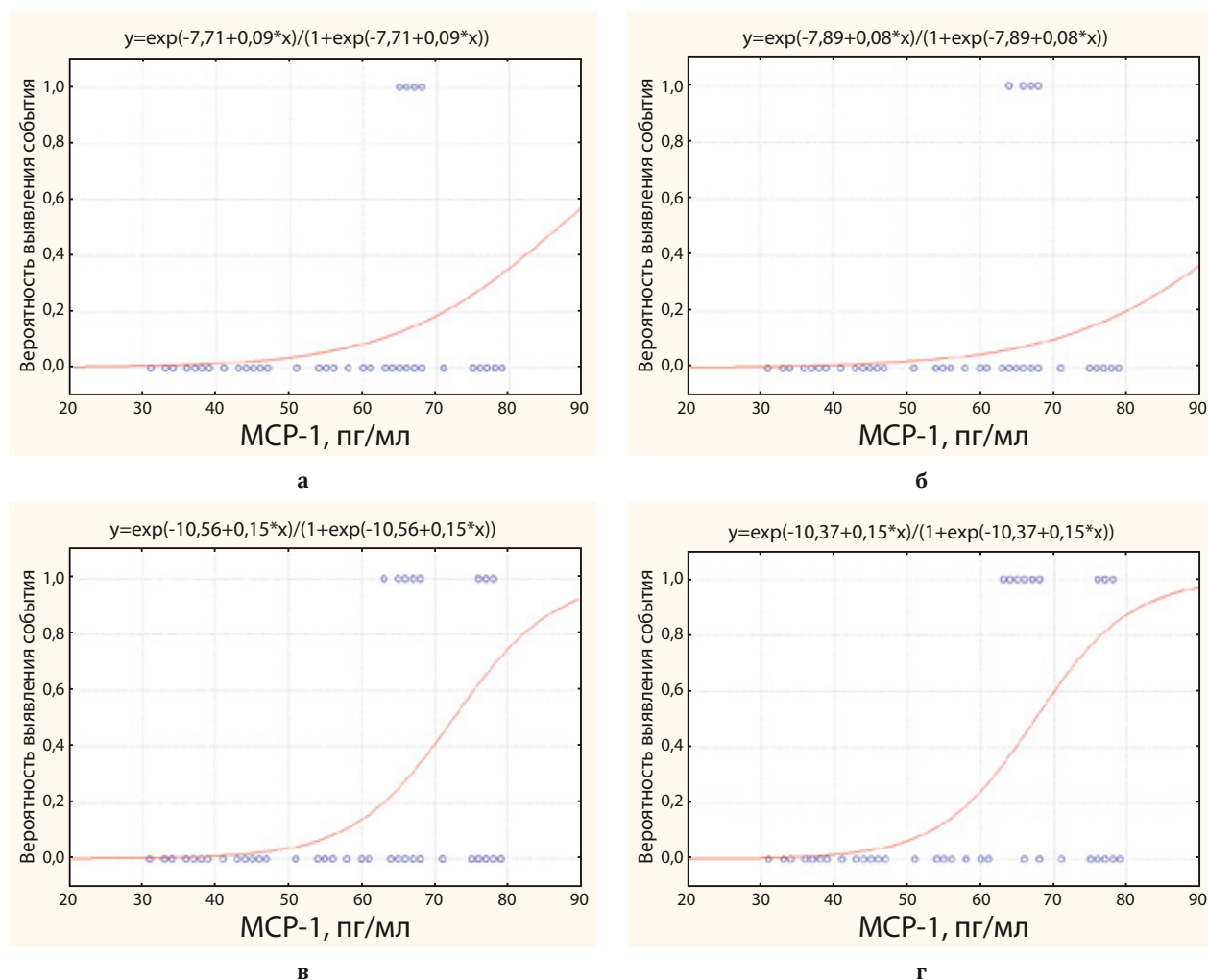


Рисунок 3. Вероятность выявления ИМ (а), МИ (б), ХИБС+ЧКВ/стентирование+ ИМ (в), ИМ+МИ+ХСН (г) в зависимости от уровня MCP-1 в крови
 Figure 3. Probability of detecting MI (a), MI (b), CIHD+PCI/stenting+ MI (c), MI+MI+CHF (d) depending on the level of MCP-1 in the blood

Таблица / Table 3

Номограммы прогнозирования вероятности выявления событий в зависимости от уровня MCP-1 в крови

Nomograms for predicting the probability of detecting events depending on the level of MCP-1 in the blood

	Кальцификация аорты и/или клапанов сердца							
Кальцификация	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	4	9	12	26	40	57	70	82
Кальцификация клапанов	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	2	4	9	13	26	43	60	77
Кальцификация аорты	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	7	9	12	22	34	50	63	75
Периферический атеросклероз	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	1	3	5	7	10	17	30	43

	Кальцификация аорты и/или клапанов сердца							
Периферический атеросклероз+МИ	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	1	3	5	9	13	23	40	57
ЧКВ/стентирование	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	1	2	4	7	9	19	37	56
ИМ	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	1	2	4	6	15	36	70	89
МИ	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	1	2	4	5	9	12	20	36
ХИБС+ЧКВ/стентирование+ ИМ	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	1	2	4	5	11	30	73	90
ИМ+МИ+ХСН	20	30	40	50	60	70	80	90
Риск, %	1	2	3	9	24	60	87	95

Таблица / Table 4

Вероятность выявления комбинированной точки ИМ+МИ+ХСН, ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ и Периферический атеросклероз+МИ в зависимости от уровня MCP-1 в комбинации с другими параметрами

Probability of detecting a combined point of MI+MI+CHF, CIHD+PCI/stenting+MI and Peripheral atherosclerosis+MI depending on the level of MCP-1 in combination with other parameters

Комбинированная точка	Const.B	Estimate (оценка), MCP-1/другой признак	OR (range), MCP-1/другой признак	χ^2	p
ИМ+МИ+ХСН					
ОХС	-11,4	0,15/0,24	1368/4,09	36,3	<0,0001
ХС-ЛПНП	-10,8	0,15/0,20	1340/3,7	36,5	<0,0001
ХС-неЛПВП	-11,2	0,15/0,26	1282/4,7	36,1	<0,0001
ЛП(а)	-10,4	0,16/-0,01	2510/0,48	36,7	<0,0001
СРБ	-12,5	0,18/0,05	5335/70,5	32,4	<0,0001
СРПВ	-11,6	0,15/0,17	1329/6,4	35,3	<0,0001
ХИБС+ЧКВ/стентирование+ИМ					
Комбинированная точка	Const.B	Estimate (оценка), MCP-1/другой признак	OR (range), MCP-1/другой признак	χ^2	p
ХС-неЛПВП	-10,7	0,14/0,08	993/1,56	31,8	<0,0001
ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП	-10,8	0,14/0,08	938/2,1	31,8	<0,0001
ЛП(а)	-10,7	0,14/0,01	765/1,98	31,8	<0,0001
Периферический атеросклероз+МИ					
Комбинированная точка	Const.B	Estimate (оценка), MCP-1/другой признак	OR (range), MCP-1/другой признак	χ^2	p
ХС-ЛПНП	-6,57	0,07/0,24	24,1/4,52	34,2	<0,0001
ХС-ЛПВП	-2,13	0,07/-4,44	26,1/0,01	33,0	0,002
ЛП(а)	-6,16	0,06/0,01	19,4/2,2	34,5	0,01
СРПВ	-9,1	0,07/0,36	23,8/49,9	28,9	<0,0001
ПД	-12,3	0,07/0,11	22,7/125	30,4	0,0002

Таблица / Table 5

**Вероятность выявления комбинированных точек в зависимости
от уровня шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1**

*Probability of establishing combined points depending
on the level of the LDL-C+LP(a)+MCP-1 scale*

Комбинированная точка	Const.B	Estimate (оценка), МСР-1/другой признак	OR (range), МСР-1/другой признак	χ^2	p
Периферический атеросклероз	-4,59	0,96	18,3	30,5	0,03
ЧВК/стентирование	-5,0	1,24	41,0	34,9	0,004
ИМ	-60,3	20	$39 \cdot 10^7$	29,3	<0,001
МИ	-61,7	20	$6 \cdot 10^8$	31,6	<0,001
ИМ+МИ+ХСН	-89,8	29,9	$1 \cdot 10^{13}$	33,9	<0,001
ХИБС/стенокардия	-58,6	19	$1 \cdot 10^9$	11,3	0,03

Таблица / Table 6

Параметры информативности оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1

Parameters of the information content of the original scale of LDL-C+LP(a)+MCP-1

Прогнозируемое событие	AUC	Чувствительность	Специфичность
Периферический атеросклероз	0,85	80	78
ЧКВ/стентирования	0,84	80	78
ИМ	0,86	82	79
МИ	0,86	83	79
ИМ+МИ+ХСН	0,87	85	81
ХИБС/стенокардия	0,85	82	79

жественное с ростом уровня МСР-1 повышение значений ХС-неЛПВП, ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и ЛП(а). Периферический атеросклероз + МИ выявлялся чаще по мере роста уровня МСР-1 в сочетании с повышением уровней ХС-ЛПНП, ЛП(а), снижением уровня ХС-ЛПВП, а также ростом СРПВ и ПД.

Поскольку МСР-1 обладает очевидным прогностическим воздействием в комбинации с рядом параметров липидного обмена, целесообразно было бы произвести анализ на основании комбинации данных факторов. Уровень ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л был у 12 из 103 пациентов (11,7%), ЛП(а) менее 30 мг/дл — у 25 из 103 пациентов (29,1%). По оригинальной шкале ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1 0 баллов был отмечен у 8 пациентов, 1 балл — у 19 пациентов, 2 балла — у 27 пациентов, 3 балла — у 49 пациентов.

Нами был проведён логит-регрессионный анализ с оценкой влияния оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1 на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений (табл. 5).

Нами был проведён ROC-анализ для оценки информативности полученной оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1 в отношении про-

гнозирования риска сердечно-сосудистых событий. В результате оценки прогностической информативности оригинальной шкалы была продемонстрирована её высокая чувствительность и специфичность в отношении целого ряда сердечно-сосудистых событий как в виде отдельно взятых эпизодов, так и в отношении комбинированных точек (табл. 6).

Заключение

Таким образом, МСР-1 оказывает негативное влияние на риск сердечно-сосудистых событий как в виде самостоятельного воздействия, так и в виде комбинированного воздействия с параметрами липидного обмена и гемодинамическими факторами. Последнее явилось мотивацией для разработки оригинальной шкалы ХС-ЛПНП+ЛП(а)+МСР-1, которая позволяет оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Botts SR, Fish JE, Howe KL. Dysfunctional Vascular Endothelium as a Driver of Atherosclerosis: Emerging Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Front Pharmacol.* 2021;12:787541. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.787541>
2. Hooglugt A, Klatt O, Huveneers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(6):353-363. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000852>
3. Weinberg PD. Haemodynamic Wall Shear Stress, Endothelial Permeability and Atherosclerosis-A Triad of Controversy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:836680. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.836680>
4. Saud A, Ali NA, Gali F, Hadi N. The role of cytokines, adhesion molecules, and toll-like receptors in atherosclerosis progression: the effect of Atorvastatin. *J Med Life.* 2022;15(6):751-756. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0187>
5. Posadas-Sánchez R, Velázquez-Sánchez F, Reyes-Barrera J, Cardoso-Saldaña G, Velázquez-Argueta F, Antonio-Villa NE, et al. MCP-1 rs1024611 Polymorphism, MCP-1 Concentrations, and Premature Coronary Artery Disease: Results of the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican Study. *Biomedicines.* 2024;12(6):1292. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061292>
6. Haller H, Bertram A, Nadrowitz F, Menne J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(1):42-49. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000186>
7. Gregg LP, Tio MC, Li X, Adams-Huet B, de Lemos JA, Hedayati SS. Association of Monocyte Chemoattractant Protein-1 with Death and Atherosclerotic Events in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2018;47(6):395-405. <https://doi.org/10.1159/000488806>
8. Fukami A, Yamagishi S, Adachi H, Matsui T, Yoshikawa K, Ogata K, et al. High white blood cell count and low estimated glomerular filtration rate are independently associated with serum level of monocyte chemoattractant protein-1 in a general population. *Clin Cardiol.* 2011;34(3):189-194. <https://doi.org/10.1002/clc.20834>
9. Masai N, Tatebe J, Yoshino G, Morita T. Indoxyl sulfate stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in human umbilical vein endothelial cells by inducing oxidative stress through activation of the NADPH oxidase-nuclear factor- κ B pathway. *Circ J.* 2010;74(10):2216-2224. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0117>
10. Maciel RA, Rempel LC, Bosquetti B, Finco AB, Pecoits-Filho R, et al. p-cresol but not p-cresyl sulfate stimulate MCP-1 production via NF- κ B p65 in human vascular smooth muscle cells. *J Bras Nefrol.* 2016;38(2):153-160. (In English, Portuguese) <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160024>
11. Koeda Y, Nakamura M, Tanaka F, Onoda T, Itai K, Tanno K, et al. Serum C-reactive protein levels and death and cardiovascular events in mild to moderate chronic kidney disease. *Int Heart J.* 2011;52(3):180-184. <https://doi.org/10.1536/ihj.52.180>
12. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis.* 2011;216(2):446-451. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.017>
13. Georgakis MK, van der Laan SW, Asare Y, Mekke JM, Haitjema S, Schoneveld AH, et al. Monocyte-Chemoattractant Protein-1 Levels in Human Atherosclerotic Lesions Associate With Plaque Vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(6):2038-2048. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316091>
14. Nyárády BB, Dósa E, Kóhidai L, Pállinger É, Gubán R, Szőnyi Á, et al. Associations between Various Inflammatory Markers and Carotid Findings in a Voluntary Asymptomatic Population Sample. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9656. <https://doi.org/10.3390/ijms25179656>
15. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
16. Bilbrey GL, Gordon L, Cohen T. Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dialysis & Transplantation.* 1989;18:669-700.
17. Баврина А.П. Основные понятия статистики. *Медицинский альманах.* 2020;3(64):101-111. Bavrina A.P. Basic concepts of statistics. *Medical almanac.* 2020;3(64):101-111. (In Russ.).

Информация об авторах

Газзаева Светлана Ахсарбековна, ассистент кафедры внутренних болезней №4, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-5332-533X>, ana.gazzaeva@bk.ru.

Ремизов Олег Валерьевич, д.м.н., ректор, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-6313-7032>.

Астахова Замира Татарбековна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №4, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-4855-1111>.

Авсарагова Ангела Заурбековна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №4, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9182-1335>, awsaragowa@yandex.ru.

Information about the authors

Svetlana A. Gazzayeva, Assistant of the Department of Internal Diseases No4, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-5332-533X>, ana.gazzaeva@bk.ru.

Oleg V. Remizov, MD, Rector, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-6313-7032>.

Zamira T. Astakhova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 4, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-4855-1111>.

Angela Z. Avsaragova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No4, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9182-1335>, awsaragowa@yandex.ru.

Получено / Received: 16.03.2025

Принято к печати / Accepted: 16.05.2025